

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Miglustat Gen.Orph 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg miglustata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trde želatinske kapsule z neprozornima belima pokrovčkom in telesom, velikosti 4, dolžine približno 14 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Miglustat Gen.Orph je indicirano za peroralno zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno obliko Gaucherjeve bolezni tipa 1. Zdravilo Miglustat Gen.Orph smemo uporabljati samo za zdravljenje bolnikov, za katere encimsko nadomestno zdravljenje ni primerno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Miglustat Gen.Orph je indicirano za zdravljenje progresivne nevrološke manifestacije pri odraslih bolnikih in pediatričnih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C (glejte poglavji 4.4, in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj vodijo zdravniki z izkušnjami zdravljenja Gaucherjeve ali Niemann-Pickove bolezni tipa C, kot je ustrezno.

Odmerjanje

Odmerjanje pri Gaucherjevi bolezni tipa 1

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje odraslih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 je 100 mg trikrat dnevno.

Pri nekaterih bolnikih bo morda zaradi diareje treba začasno zmanjšati odmerek na 100 mg enkrat ali dvakrat dnevno.

Pediatrična populacija

Učinkovitost miglustata pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 še ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

Odmerjanje pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C

Odrasli

Priporočeni odmerek za zdravljenje odraslih bolnikov z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je 200 mg trikrat dnevno.

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek za zdravljenje mladostnikov (starih 12 let in več) z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je 200 mg trikrat dnevno.

Odmerjanje pri bolnikih, starih manj kot 12 let, je treba prilagoditi na podlagi površine telesa, kot je prikazano spodaj:

Preglednica 1. – Pediatrična populacija

Površina telesa (m ²)	Priporočeni odmerek
> 1.25	200 mg trikrat dnevno
> 0.88 – 1.25	200 mg dvakrat dnevno
> 0.73 – 0.88	100 mg trikrat dnevno
> 0.47 – 0.73	100 mg dvakrat dnevno
≤ 0.47	100 mg enkrat dnevno

Začasno zmanjšanje odmerka je lahko potrebno pri nekaterih bolnikih zaradi driske.

Koristi zdravljenja z miglustatom je treba pri bolnikih redno preverjati (glejte poglavje 4.4).

Izkušenj z zdravljenjem z miglustatom pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, mlajših od 4 let, je malo.

Posebne populacije

Starejši

Ni izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starih več kot 70 let, z miglustatom.

Okvara ledvic

Farmakokinetični podatki kažejo povečano sistemsko izpostavljenost miglustatu pri bolnikih z okvaro ledvic. Pri bolnikih s prilagojenim očistkom kreatinina 50–70 ml/min/1,73 m² uporabo začnemo z odmerkom 100 mg dvakrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in z odmerkom 200 mg dvakrat dnevno (prilagojeno na površino telesa pri bolnikih, starih manj kot 12 let) pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C.

Pri bolnikih s prilagojenim očistkom kreatinina 30–50 ml/min/1,73 m² uporabo začnemo z odmerkom 100 mg enkrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in pri odmerku 100 mg dvakrat dnevno (prilagojeno na površino telesa pri bolnikih, starih manj kot 12 let) pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C. Uporabe pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min/1,73 m²) ne priporočamo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Miglustata pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenili.

Način uporabe

Oralna uporaba.

Miglustata se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tremor

Približno 37 % bolnikov v kliničnih študijah z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in 58 % bolnikov v kliničnih študijah z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je poročalo o tremorju med zdravljenjem. Pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 so te tremorje opisali kot pretirano fiziološko tresenje rok. Tremor se je običajno pojavil v prvem mesecu zdravljenja in v mnogih primerih izzvenel po 1 do 3 mesecih nadaljevanja zdravljenja. Običajno lahko zmanjšanje odmerka tremor v nekaj dneh zmanjša, včasih pa je potrebna prekinitve zdravljenja.

Gastrointestinalne motnje

Pri več kot 80 % bolnikov so na začetku zdravljenja ali občasno med zdravljenjem opazili neželene učinke na prebavila, zlasti diarejo (glejte poglavje 4.8). Mehanizem je najverjetneje inhibicija disaharidaz v črevesju, kot je sukraza-izomaltaza v prebavilih, kar povzroči zmanjšano absorpcijo disaharidov iz hrane. V klinični praksi so opazili z miglustatom izzvane, da so se prebavne težave, odzvale na individualno spremembo prehrane (na primer na zmanjšanje vnosa saharoze, laktoze in drugih ogljikovih hidratov), jemanje miglustata med obroki in/ali na jemanje zdravil proti diareji, na primer loperamida. Pri nekaterih bolnikih bo morda treba začasno zmanjšati odmerek. Bolnike s kronično diarejo ali drugimi trdovratnimi prebavnimi težavami, ki se na te ukrepe ne odzovejo, je treba preiskati skladno s klinično prakso. Miglustata pri bolnikih z anamnezo pomembnega obolenja prebavil, vključno z vnetno črevesno boleznijo, niso ocenili.

Učinek na spermatogenezo

V času jemanja zdravila miglustata in še 3 mesece po zaključku zdravljenja morajo bolniki moškega spola uporabljati zanesljive metode kontracepcije. Zdravljenje z zdravilom miglustata je treba prekiniti in uporabljati zanesljivo kontracepcijo naslednje 3 mesece pred želenim spočetjem (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Študije na podganah so pokazale, da miglustat neželjeno vpliva na spermatogenezo in parametre spermijev ter zmanjšuje plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Posebne populacije

Zaradi malo izkušenj moramo miglustata pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter uporabljati previdno. Delovanje ledvic močno vpliva na očistek miglustata, izpostavljenost miglustatu je opazno večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Za sedaj nimamo dovolj kliničnih izkušenj s temi bolniki, da bi lahko podali priporočila glede odmerjanja. Uporaba zdravila miglustata pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ni priporočljiva.

Gaucherjeva bolezen tipa 1

Čeprav neposredne primerjave z zdravljenjem z encimskim nadomestnim zdravljenjem (ERT – Enzyme Replacement Therapy) pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki predhodno niso bili zdravljeni, niso bile opravljene, ni dokazov, da bi bil miglustat učinkovitejši ali varnejši kot ERT. ERT je standardna oskrba za bolnike, ki potrebujejo zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost in varnost miglustata nista bili specifično ocenjeni pri bolnikih s hudo Gaucherjevo boleznijo.

Zaradi visoke prevalence pomanjkanja vitamin B₁₂ pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 se priporoča redno spremljanje ravni vitamina B₁₂.

Pri bolnikih, zdravljenih z miglustatom, s sočasnim stanjem, kot sta pomanjkanje vitamina B₁₂ in monoklonska gamopatija ali brez teh stanj, so opazili primere periferne nevropatije. Kaže, da je periferna nevropatija pogostejša pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 v primerjavi s splošno populacijo. Vse bolnike je treba ob izhodišču in kasneje ponovno nevrološko oceniti.

Pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 se priporoča nadziranje števila trombocitov. Pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki so prešli z zdravljenja z ERT na miglustat, so opazili blago zmanjšanje števila trombocitov, ki ni bilo povezano s krvavitvami.

Niemann-Pickova bolezen tipa C

Koristi zdravljenja z miglustatom pri nevroloških manifestacijah pri bolnikih z Niemann- Pickovo boleznijo tipa C je treba redno ocenjevati, npr. vsakih 6 mesecev; za nadaljevanje terapije se je treba ponovno odločiti po vsaj 1-letnem zdravljenju z miglustatom.

Pri nekaterih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, zdravljenih z zdravilom miglustat, so opazili blago zmanjšanje števila trombocitov, ki ni bilo povezano s krvavitvami. Pri bolnikih, vključenih v klinično preskušanje, jih je 40 % - 50 % imelo število trombocitov pod spodnjo mejo normalnega ob izhodišču. Zato je pri teh bolnikih priporočljivo spremljanje števila trombocitov.

Pediatrična populacija

Pri nekaterih pediatričnih bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C so poročali o zmanjšani rasti v zgodnji fazi zdravljenja z miglustatom, kjer lahko manjša rast spremlja začetno zmanjšano pridobivanje telesne mase ali ji sledi. Med zdravljenjem z miglustatom je treba spremljati rast pediatričnih bolnikov in mladostnikov; razmerje med koristjo in tveganjem je treba ponovno oceniti za vsakega posameznega bolnika pred nadaljevanjem zdravljenja.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Malo podatkov kaže, da lahko sočasna uporaba miglustata in encimskega nadomestnega zdravljenja z imiglucerozo pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 povzroči znižanje izpostavljenosti miglustatu (v majhni študiji s paralelnimi skupinami so opazili približna znižanja C_{max} za 22 % in AUC za 14 %). Ta študija je tudi pokazala, da miglustat nima učinka ali ima le majhen učinek na farmakokinetiko imigluceroze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi miglustata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na maternalno in embrio-fetalno toksičnost, vključno z zmanjšanim embrio-fetalnim preživetjem (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Miglustat prehaja skozi placento in se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se miglustat izloča v materino mleko. Zdravilo Miglustat Gen.Orph se ne sme jemati v času dojenja.

Plodnost

Študije na podganah so pokazale, da miglustat negativno vpliva na parametre spermijev (giblivos in obliko), s čimer zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolniki moškega spola morajo med jemanjem zdravila Miglustat Gen.Orph in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja uporabljati zanesljive metode kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Miglustata ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o omotiči kot o pogostem neželenem učinku, zato bolniki z omotico ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah z miglustatom, so bili driska, flatulenca, bolečina v trebuhu, izguba telesne mase in tremor (glejte poglavje 4.4). Najpogostejši resni neželeni učinek, o katerem so poročali pri zdravljenju z miglustatom v kliničnih študijah, je bila periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4).

V 11 kliničnih študijah z različnimi indikacijami so 247 bolnikov zdravili z miglustatom z odmerki 50–200 mg trikrat dnevno. Povprečno zdravljenje je trajalo 2,1 leto. Med temi bolniki jih je imelo 132 Gaucherjevo bolezen tipa 1 in 40 Niemann-Pickovo bolezen tipa C. Neželeni učinki so bili v glavnem blagi do zmerni in so se pojavljali s podobno pogostostjo za vse preskušane indikacije in odmerke.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študijah in spontanega poročanja, ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov, so navedeni v spodnji preglednici, razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti: $\geq 1/10$, pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/100$, občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki: $< 1/10.000$). Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki naštetni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. – Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Organske sisteme	Pogostost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosto	trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosto	izguba telesne mase, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	Pogosto	depresija, nespečnost, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	Zelo pogosto	tremor
	Pogosto	periferna nevropatija, ataksija, amnezija, parestezija, hipoestezija, glavobol, omotičnost
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	driska, flatulenca, bolečine v trebuhu
	Pogosto	navzea, bruhanje, trebušna distenzija/nelagodje v trebuhu, zaprtje, dispepsija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosto	mišični krči, oslabelost mišic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosto	utrujenost, astenija, mrzlice in splošno slabo počutje
Preiskave	Pogosto	nenormalne študije prevodnosti živcev

Opis izbranih neželenih učinkov

O izgubi telesne mase so poročali pri približno 55 % bolnikov. Največjo prevalenco so opazili med 6 in 12 meseci.

Miglustat so preučevali v zvezi z indikacijami, pri katerih bi bili lahko nekateri neželeni učinki, kot so nevrološki in nevropsihološki simptomi/znaki, kognitivna disfunkcija in trombocitopenija, tudi posledica bolezni, zaradi katere se bolnik zdravi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Prepoznali niso nobenih akutnih simptomov prevelikega odmerjanja. Miglustat so v kliničnih študijah uporabljali v odmerkih do 3000 mg/dan do šest mesecev pri bolnikih s HIV. Opažani neželeni učinki so bili granulocitopenija, omotičnost in parestezija. Pri podobni skupini bolnikov, ki so jemali 800 mg/dan ali več, so opazili levkopenijo in nevtropenijo.

Ravnanje

Pri prevelikem odmerjanju je priporočljiva splošna zdravstvena nega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove. Oznaka ATC: A16AX06.

Klinična učinkovitost in varnost

Gaucherjeva bolezen tipa 1

Gaucherjeva bolezen je dedna presnovna motnja, ki jo povzroča neuspešna razgradnja glukozilceramida, kar povzroči shranjevanje te snovi v lizosomih in razširjeno patologijo. Miglustat je zaviralec glukozilceramid-sintaze, encima, odgovornega za prvi korak v sintezi večine glikolipidov. Glukozilceramid-sintazo *in vitro* zavira miglustat z IC₅₀, ki je 20-37 μM. Poleg tega je bilo eksperimentalno *in vitro* dokazano zaviralno delovanje na ne-lizosomalno glikozilceramidazo. Zaviralno delovanje na glukozilceramid-sintazo je podlaga za zdravljenje z zmanjšanjem substrata pri Gaucherjevi bolezni.

Ključno preskušanje miglustata so opravili pri bolnikih, ki se niso mogli ali hoteli zdraviti z ERT. Razloga za nezdravljenje z ERT sta bila breme intravenskega infundiranja in težave z venskim pristopom. V to 12-mesečno neprimerjalno študijo so vključili 28 bolnikov z blago do zmerno obliko Gaucherjeve bolezni tipa 1, študijo je zaključilo 22 bolnikov. Po 12 mesecih je bilo povprečno zmanjšanje volumna jeter 12,1 % in povprečno zmanjšanje volumna vranice 19,0 %. Opazili so povprečno povišanje koncentracije hemoglobina za 0,26 g/dl ter povprečno povečanje koncentracije trombocitov za $8,29 \times 10^9/l$. **Osemnajst** bolnikov je nato nadaljevalo z jemanjem miglustata v neobveznem podaljšanem **protokolu** zdravljenja. Po 24 in 36 mesecih so pri 13 bolnikih ocenili klinično korist. Po treh letih stalnega jemanja miglustata je bilo povprečno zmanjšanje volumna jeter 17,5 % in vranice 29,6 %. Povprečno povečanje koncentracije trombocitov je bilo $22,2 \times 10^9/l$, povprečno povišanje koncentracije hemoglobina pa 0,95 g/dl.

V drugi odprti nadzorovani študiji so 36 bolnikov, ki so se že vsaj 2 leti zdravili z ERT, naključno razporedili v tri skupine zdravljenja: nadaljevanje zdravljenja z imiglucerazo, kombinacija imigluceraze in miglustata ali prehod na miglustat. To študijo so izpeljali prek 6-mesečnega randomiziranega primerjalnega obdobja, ki mu je sledilo 18-mesečno podaljšanje, v katerem so vsi bolniki prejeli monoterapijo z miglustatom. Pri bolnikih, ki so prešli na miglustat, se prvih 6 mesecev volumna jeter in vranice ter koncentracije hemoglobina niso spremenili. Pri nekaterih bolnikih je prišlo do zmanjšanja števila trombocitov in povečanja aktivnosti hitotriozidaze, kar kaže, da monoterapija z miglustatom morda ne zadostuje za vzdrževanje enakega nadzora nad boleznijo pri vseh bolnikih. V podaljšanju je zdravljenje nadaljevalo 29 bolnikov. V primerjavi z meritvami pri 6 mesecih je bil nadzor bolezni po 18 in 24 mesecih monoterapije z miglustatom nespremenjen (20 oz. 6 bolnikov). Noben od bolnikov ni kazal hitrega poslabšanja stanja Gaucherjeve bolezni tipa 1 po prehodu na monoterapijo z miglustatom.

V dveh zgoraj omenjenih študijah so jemali skupni dnevni odmerek 300 mg miglustata, razdeljen na tri ločene odmerke. Dodatno so izvedli študijo z monoterapijo pri 18 bolnikih, ki so prejeli skupni dnevni odmerek 150 mg, rezultati pa kažejo na zmanjšano učinkovitost v primerjavi s skupnim dnevnim odmerkom 300 mg.

V odprto, neprimerjalno, 2-letno študijo je bilo vključenih 42 bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, ki so vsaj 3 leta prejeli ERT in so vsaj 2 leti izpolnjevali merila stabilne bolezni. Bolniki so prešli na monoterapijo z miglustatom 100 mg trikrat dnevno. Jetni volumen (primarna spremenljivka učinkovitosti) se od izhodišča do konca zdravljenja ni spremenil. Šest bolnikov je zdravljenje z miglustatom predčasno zaključilo zaradi možnega poslabšanja bolezni, kot je bilo opredeljeno v študiji. Trinajst bolnikov je zdravljenje zaključilo zaradi neželenega učinka. Med izhodiščem in koncem študije so opazili majhno povprečno zmanjšanje hemoglobina [$-0,95$ g/dl (95-odstotni IZ: $-1,38, -0,53$)] in števila trombocitov [$-44,1 \times 10^9/l$ (95-odstotni IZ: $-57,6, -30,7$)]. Enaindvajset bolnikov je zaključilo 24-mesečno zdravljenje z miglustatom. Med njimi je bilo 18 bolnikov ob izhodišču znotraj uveljavljenih terapevtskih ciljev za volumen jeter in vranice, koncentracije hemoglobina in števila trombocitov, 16 bolnikov pa je ostalo znotraj vseh teh terapevtskih ciljev v 24. mesecu.

Manifestacije Gaucherjeve bolezni tipa 1 na kosteh so bile ocenjene v 3 odprtih kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z miglustatom 100 mg trikrat dnevno do 2 leti ($n = 72$). V združeni analizi nenadzorovanih podatkov so se vrednosti Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice povečale za več kot 0,1 enoto od izhodišča pri 27 (57 %) in 28 (65 %) bolnikov pri vzdolžni smeri merjenja gostote kosti. Ni bilo primerov kostne krize, avaskularne nekroze ali zloma v času zdravljenja.

Niemann-Pickova bolezen tipa C

Niemann-Pickova bolezen tipa C je zelo redka, vedno progresivna in sčasoma smrtna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilno zmanjšano intracelično prehajanje maščob. Nevrološke manifestacije se obravnavajo kot sekundarne na nenormalno kopičenje glikosfingolipidov v nevronalnih in glialnih celicah.

Podatki, ki podpirajo varnost in učinkovitost zdravila miglustat pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C so bili zbrani v prospektivni odprti klinični študiji in v retrospektivni analizi. V klinična študija je bilo vključenih 29 odraslih bolnikov in mladostnikov v 12-mesečnem nadzorovanem obdobju, ki mu je sledil podaljšek zdravljenja s povprečnim skupnim trajanjem 3,9 leta in do 5,6 leta. V nenadzorovano podštudijo je bilo za celokupno povprečno obdobje 3,1 leta in do 4,4 leta vključenih 12 pediatričnih bolnikov. Med 41 bolniki, vključenimi v študijo, je bilo 14 bolnikov zdravljenih z zdravilom miglustat več kot 3 leta. Študija je vključevala serijo primerov 66 bolnikov, zdravljenih z zdravilom miglustat, izven kliničnega preskušanja s povprečnim trajanjem 1,5 leta. Oba niza podatkov sta vključevala pediatrične bolnike, mladostnike in odrasle bolnike, pri čemer je bil starostni razpon od 1 do 43 let. Običajni odmerek zdravila miglustat pri odraslih bolnikih je bil 200 mg trikrat dnevno, ustrezno prilagojen na površino telesa pri pediatričnih bolnikih.

Celokupni podatki kažejo, da lahko zdravljenje z zdravilom miglustat zmanjša napredovanje klinično značilnih nevroloških simptomov pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C.

Koristi zdravljenja z miglustatom pri nevroloških manifestacijah pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C je treba redno preverjati, npr. vsakih 6 mesecev; za nadaljevanje terapije se je treba ponovno odločiti po vsaj 1-letnem zdravljenju z miglustatom (glejte poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre miglustata so ovrednotili pri zdravih osebah, pri majhnem številu bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ter pri odraslih, mladoletnikih in otrocih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C ali Gaucherjevo boleznijo tipa 3.

Kinetika miglustata je videti linearno odvisna od odmerka in neodvisna od časa. Pri zdravih osebah se miglustat hitro absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi dosega približno 2 uri po odmerku. Absolutna biološka uporabnost ni bila ugotovljena. Sočasno jemanje s hrano zniža raven absorpcije (C_{max} se je znižal za 36 % in t_{max} podaljšal za 2 uri), vendar nima statistično značilnega učinka na absorpcijo miglustata (AUC se je znižala za 14 %).

Navidezni volumen porazdelitve miglustata je 83 l. Miglustat se ne veže na beljakovine v plazmi. Miglustat se pretežno izloča skozi ledvice, pri čemer znaša rekuperacija nespremenjene učinkovine v urinu 70–80 % odmerka. Navidezni peroralni očistek (CL/F) je 230 ± 39 ml/min. Povprečni razpolovni čas je 6–7 ur.

Po uporabi enega odmerka 100 mg ^{14}C -miglustata pri zdravih prostovoljcih je bilo 83 % radioaktivno označenega zdravila izločenega z urinom in 12 % z blatom. V urinu in blatu so bili ugotovljeni številni presnovki. V urinu je bilo največ presnovka miglustat glukuronida, ki je predstavljal 5 % odmerka. Končna razpolovna doba radioaktivnosti v plazmi je bila 150 h, kar kaže na prisotnost enega ali več presnovkov z zelo dolgo razpolovno dobo. Presnovek, ki to povzroča, ni bil ugotovljen, vendar se lahko kopiči in doseže koncentracije, ki presežejo koncentracije miglustata v stanju dinamičnega ravnovesja.

Farmakokinetika miglustata je podobna pri odraslih bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1 in bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, v primerjavi z zdravimi osebami.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni pri pediatričnih bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 3, starih 3 do 15 let, in pri bolnikih z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C, starih 5–16 let. Odmerjanje 200 mg trikrat dnevno pri otrocih, prilagojeno na površino telesa, je povzročilo vrednosti C_{max} in AUC_{τ} , ki so bile približno dvakratne od tistih, pridobljenih po odmerku 100 mg trikrat dnevno pri bolnikih z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, kar je skladno z farmakokinetiko miglustata, linearno z odmerkom. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija miglustata v cerebrospinalni tekočini šestih bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tipa 3 predstavljala 31,4–67,2 % koncentracije v plazmi.

Malo podatkov za bolnike s Fabryjevo boleznijo in okvaro ledvic je pokazalo, da se CL/F s slabšanjem ledvičnega delovanja zmanjšuje. Medtem ko je bilo število bolnikov z blago in zmerno okvaro ledvic zelo majhno, podatki kažejo na zmanjšanje CL/F za približno 40 % pri blago in 60 % pri zmerno okvari ledvic (glejte poglavje 4.2). Podatki za hudo okvaro ledvic so omejeni na dva bolnika, ki sta imela očistek kreatinina v območju 18–29 ml/min, in podatkov ne moremo ekstrapolirati pod to območje. Ti podatki kažejo na zmanjšanje CL/F za vsaj 70 % pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

V območju razpoložljivih podatkov ni opaziti pomembnih razmerij ali usmeritev med farmakokinetičnimi parametri miglustata in demografskimi spremenljivkami (starost, indeks telesne mase, spol ali rasa).

Na voljo ni nobenih farmakokinetičnih podatkov za bolnike z okvaro jeter, ali starostnike (> 70 let).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavni učinki, skupni vsem vrstam, so bili hujšanje in driska ter, pri večjih odmerkih, poškodbe sluznice prebavil (erozije in ulceracije). Poleg tega so tu še učinki, zabeleženi pri živalih pri odmerkih, ki povzročijo ravni izpostavljenosti, ki so podobne ali malo višje kot klinične ravni izpostavljenosti: spremembe v limfoidnih organih pri vseh testiranih vrstah, spremembe vrednosti transaminaz, vakuolizacija ščitnice in trebušne slinavke, katarakte, nefropatija ter spremembe miokarda pri podganah. Te ugotovitve veljajo za sekundarne za oslabitvijo.

Dajanje miglustata samcem in samicam podgan Sprague-Dawley po sondi 2 leti v odmerkih 30, 60 in 180 mg/kg/dan je povzročilo povišano incidenco hiperplazije testikularnih intersticijskih (Leydigovih) celic in adenomov pri samcih pri vseh odmerkih. Sistemska izpostavljenost pri najmanjšem odmerku je bila pod izpostavljenostjo, ki so jo opazili pri ljudeh (na podlagi $AUC_{0-\infty}$) ob priporočenem odmerjanju, ali primerljiva z njo. Ravni brez opaženega učinka (NOEL - No Observed Effect Level) niso ugotovili, učinek ni bil odvisen od odmerka. Drugih z zdravilom povezanih povišanj incidenc tumorjev katerega koli drugega organa pri samcih ali samicah podgan ni bilo. Študije mehanizmov so pokazale mehanizem, specifičen za podgano, ki za človeka običajno ni pomemben.

Dajanje miglustata samcem in samicam miši CD1 po sondi 2 leti v odmerkih 210, 420 in 840/500 mg/kg/dan (zmanjšanje odmerka na pol leta) je povzročilo povišano incidenco vnetnih in hiperplastičnih lezij v debelem črevesu pri obeh spolih. Odmerki, ki temeljijo na mg/kg/dan in korekciji zaradi razlik pri izločanju blata, ustrezajo 8, 16 in 33/19-kratnem največjemu priporočenem odmerku pri človeku (200 mg trikrat dnevno). Karcinomi debelega črevesa so se pojavili občasno pri vseh odmerkih, s statistično signifikantnim povečanjem pri največjem odmerku. Pomembnosti teh ugotovitev za človeka ni mogoče izključiti. Drugih z zdravilom povezanih povišanj incidenc tumorjev katerega koli organa ni bilo.

Miglustat ni pokazal nobenega potenciala za mutagene ali klastogene učinke v standardnem nizu testov genotoksičnosti.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah so pokazale degeneracijo semenskega epitelijskega in atrofijo. Druge študije so odkrile spremembe v parametrih spermijev (koncentracija sperme, gibljivost in morfologija), skladne z opažanim zmanjšanjem plodnosti. Ti učinki so se pojavili pri odmerkih, prilagojenih na telesno površino, podobno kot pri bolnikih, vendar so bili reverzibilni. Miglustat je vplival na preživetje zarodkov/plodov pri podganah in kuncih. Poročali so o podaljšani kotitvi, povečale so se izgube po implantaciji in povečala se je incidenca žilnih nepravilnosti pri kuncih. Ti učinki so lahko delno povezani s toksičnostjo pri materi.

V enoletni študiji so opazili spremembe pri dojenju pri podganjih samicah. Mehanizem tega učinka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

natrijev karboksimetilškrob (tip A)
povidon (K30)
magnezijev stearat

Ovoj kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija, ki vsebuje 7 (perforiranih, s posameznimi odmerki) ali 7 (neperforiranih) kapsul.

Velikost pakiranja po 84 trdih kapsul v neperforiranih pretisnih omotih.

Velikost pakiranja po 84 x 1 trda kapsula v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1232/001

EU/1/17/1232/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. november 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Francija

Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP. Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Miglustat Gen.Orph 100 mg trde kapsule

miglustat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg miglustata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

84 trdih kapsul

84x1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1232/001
EU/1/17/1232/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Miglustat Gen.Orph

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (neperforiranih pretisnih omotih)

PRETISNI OMOT (perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki)

1. IME ZDRAVILA

Miglustat Gen.Orph 100 mg trde kapsule

miglustat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gen.Orph (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Miglustat Gen.Orph 100 mg trde kapsule miglustat

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Miglustat Gen.Orph in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Miglustat Gen.Orph
3. Kako jemati zdravilo Miglustat Gen.Orph
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Miglustat Gen.Orph
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Miglustat Gen.Orph in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Miglustat Gen.Orph vsebuje učinkovino miglustat, ki spada v skupino zdravil, ki vplivajo na presnovo. Uporablja se za zdravljenje dveh bolezni:

- **Zdravilo Miglustat Gen.Orph se uporablja za zdravljenje blage do zmerne Gaucherjeve bolezni tipa 1 pri odraslih.**

Pri Gaucherjevi bolezni tipa 1 se snov, imenovana glukozilceramid, ne odstranjuje iz telesa. Namesto tega se kopiči v določenih celicah imunskega sistema. To lahko povzroči povečanje jeter in vranice, spremembe v krvi in kostno bolezen.

Običajno zdravljenje Gaucherjeve bolezni tipa 1 je encimsko nadomestno zdravljenje. Zdravilo Miglustat Gen.Orph se jemlje le, kadar bolnik za encimsko nadomestno zdravljenje ni primeren.

- **Zdravilo Miglustat Gen.Orph se uporablja tudi za zdravljenje progresivnih nevroloških simptomov pri Niemann-Pickovi bolezni tipa C pri odraslih in otrocih.**

Če imate Niemann-Pickovo bolezen tipa C, se v celicah vaših možganov kopičijo maščobe kot so glikosfingolipidi. To lahko povzroči motnje nevroloških funkcij kot so počasno gibanje očesa, ravnotežje, požiranje, spomin in epileptične napade.

Zdravilo Miglustat Gen.Orph deluje tako, da zavira delovanje encima, ki se imenuje 'glukozilceramid sintaza', ki je odgovoren za prvi korak sinteze večine glikosfingolipidov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Miglustat Gen.Orph

Ne jemljite zdravila Miglustat Gen.Orph:

- če ste alergični na miglustat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Miglustat Gen.Orph se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- če imate ledvično bolezen
- če imate jetrno bolezen.

Pred in med zdravljenjem z zdravilom Miglustat Gen.Orph bo vaš zdravnik opravil naslednje preiskave:

- pregled živcev v vaših rokah in nogah
- meritev ravni vitamina B₁₂
- spremljanje rasti, če ste otrok ali mladostnik z Niemann-Pickovo boleznijo tipa C
- spremljanje števila trombocitov v krvi.

Razlog za te preiskave je, da so se pri nekaterih bolnikih med jemanjem zdravila Miglustat Gen.Orph pojavili omrtvičenost ali mravljinčenje v rokah in stopalih ali zmanjšanje telesne mase. Te preiskave bodo zdravniku v pomoč pri presoji, ali so ti učinki posledica vaše bolezni ali drugega obstoječega stanja ali posledica neželenih učinkov zdravila Miglustat Gen.Orph (za dodatne informacije glejte poglavje 4).

Če boste imeli drisko, vam bo morda zdravnik svetoval, da spremenite svojo prehrano tako, da zmanjšate vnos laktoze in ogljikovih hidratov, kot je saharoza (namizni sladkor), ali ne jemljete zdravila Miglustat Gen.Orph skupaj s hrano ali začasno zmanjšate svoj odmerek. V nekaterih primerih bo zdravnik lahko predpisal zdravilo proti driski, na primer loperamid. Če driska po teh ukrepih ne bo izzvenela ali če imate še druge prebavne težave, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom. V takem primeru se bo zdravnik morda odločil za dodatne preiskave.

Bolniki moškega spola morajo v času jemanja ter 3 mesece po prenehanju jemanja zdravila Miglustat Gen.Orph uporabljati zanesljive kontracepcijske metode.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom (starim manj kot 18 let) z Gaucherjevo boleznijo tipa 1, saj njegov učinek na to bolezen ni znan.

Druga zdravila in zdravilo Miglustat Gen.Orph

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila, ki vsebujejo imiglucerozo, ki se včasih jemljejo skupaj z zdravilom Miglustat Gen.Orph. Ta zdravila lahko zmanjšajo količino zdravila Miglustat Gen.Orph v vašem telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali nameravate zanositi, zdravila Miglustat Gen.Orph ne smete jemati. Več informacij lahko dobite pri zdravniku. V času jemanja zdravila Miglustat Gen.Orph morate uporabljati učinkovite metode preprečitve zanositve. V času jemanja zdravila Miglustat Gen.Orph ne smete dojit.

Moški bolniki morajo med jemanjem zdravila Miglustat Gen.Orph in še 3 mesece po zaključku zdravljenja uporabljati zanesljivo obliko kontracepcije.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Miglustat Gen.Orph ste lahko omotični. Če ste omotični, ne vozite in ne upravljajte z nobenim orodjem ali stroji.

Miglustat Gen.Orph vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Miglustat Gen.Orph

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

- **Za Gaucherjevi boleznimi tipa 1:** za odrasle je običajni odmerek ena kapsula (100 mg) trikrat dnevno (zjutraj, popoldne, zvečer). To pomeni največ tri kapsule (300 mg) dnevno.
- **Za Niemann-Pickovo bolezen tipa C:** Za odrasle in mladostnike (stare več kot 12 let) je običajni odmerek dve kapsuli (200 mg) trikrat dnevno (zjutraj, popoldan in zvečer). To pomeni največ šest kapsul zdravila dnevno (600 mg).

Za otroke, **stare manj kot 12 let**, bo zdravnik odmerek prilagodil za Niemann-Pickovo bolezen tipa C.

Če imate težave s svojimi ledvicami, lahko dobite manjši začetni odmerek. Vaš zdravnik lahko zmanjša vaš odmerek, npr. na eno kapsulo (100 mg) enkrat ali dvakrat dnevno, če imate med jemanjem zdravila Miglustat Gen.Orph drisko (glejte poglavje 4). Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo bo zdravljenje trajalo.

Zdravilo Miglustat Gen.Orph lahko jemljete s hrano ali brez nje. Kapsulo morate pogoltniti celo s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Miglustat Gen.Orph, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot vam je bilo predpisano, se takoj posvetujte z zdravnikom. V kliničnih študijah so miglustat prejeli v odmerkih do 3000 mg. To je povzročilo zmanjšanje števila belih krvničk in druge neželene učinke, podobne opisanim v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Miglustat Gen.Orph

Naslednjo kapsulo vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Miglustat Gen.Orph

Ne prenehajte uporabljati zdravila Miglustat Gen.Orph, ne da se o tem pogovorite z zdravnikom. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinki:

Pri nekaterih bolnikih so se pojavili mravljinčenje ali otrplost rok ali nog (to so opazili pogosto). To so lahko znaki periferne nevropatije zaradi neželenih učinkov zdravila Miglustat Gen.Orph, lahko pa so vzrok zanje obstoječe bolezni. Vaš zdravnik bo to ocenil z nekaj preiskavami pred in med zdravljenjem z zdravilom Miglustat Gen.Orph (glejte poglavje 2).

Če opazite katerega koli od teh učinkov, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Če se pri vas pojavi blag tremor, običajno tresenje rok, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Tremor pogosto izzveni brez potrebe prekinitve zdravljenja z zdravilom Miglustat Gen.Orph. Lahko se zgodi, da bo moral vaš zdravnik za odpravo tremorja, zmanjšati vaš odmerek zdravila Miglustat Gen.Orph ali prekiniti zdravljenje z njim.

Zelo pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Najbolj pogosti neželeni učinki so driska, flatulenca (vetrovi), bolečine v trebuhu, izguba telesne mase in zmanjšan apetit.

Če po začetku zdravljenja z zdravilom Miglustat Gen.Orph **izgubite nekaj telesne mase**, to ni razlog za zaskrbljenost. Z nadaljevanjem zdravljenja bolniki običajno prenehajo izgubljati telesno maso.

Pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

Pogosti neželeni učinki zdravljenja vključujejo glavobol, omotičnost, parestezijo (mravljinčenje ali omrtvičenost), nenormalno koordinacijo, hipoestezijo (zmanjšana zmožnost čutenja na dotik), dispepsijo (zgago), navzeo (občutek slabosti), zaprtje in bruhanje, oteklost trebuha ali nelagodje v trebuhu in trombocitopenijo (zmanjšanje števila trombocitov). Nevrološki simptomi in trombocitopenija so lahko posledica bolezni, zaradi katere se zdravite.

Drugi možni neželeni učinki so mišični krči ali slabost, utrujenost, mrzlice in splošno slabo počutje, depresija, težave s spanjem, pozabljivost in zmanjšan libido.

Pri večini bolnikov se pojavi eden ali več teh neželenih učinkov, običajno na začetku zdravljenja ali občasno med zdravljenjem. Večina neželenih učinkov je blagih in kmalu izzvenijo. Kadar neželeni učinki povzročajo skrb ali neprijetnosti, se posvetujte s svojim zdravnikom, ki vam bo morda zmanjšal odmerek zdravila Miglustat Gen.Orph ali, za nadzor nad neželenimi učinki, priporočil druga zdravila.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Miglustat Gen.Orph

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli za oznako »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Miglustat Gen.Orph

- Učinkovina je 100 mg miglustata.
- Druge sestavine zdravila so:
 - natrijev karboksimetilškrob (tip A),
 - povidon (K30), magnezijev stearat,
 - želatina, titanov dioksid (E171).

Glejte poglavje 2 "Miglustat Gen.Orph vsebuje natrij".

Izgled zdravila Miglustat Gen.Orph in vsebina pakiranja

Miglustat Gen.Orph 100 mg trde kapsule so trde želatinske kapsule z neprozornima belima pokrovčkom in telesom, velikosti 4, dolžine 14 mm.

Velikosti pakiranja po 84 trdih kapsul v neperforiranih pretisnih omotih in 84 x 1 trda kapsula v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gen.Orph
185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
Francija

Izdelovalec

Delpharm Reims
10 rue Colonel Charbonneaux
51100 Reims
Francija
ali
Centre Lab
ZA Granderaie
23000 Guéret
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Gen.Orph
Tél/Tel: +32 (0)496 85 87 49
e-mail: reg@studiopharma.be

Lietuva

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

България

Диакомерс ЕООД
Тел.: +359 2 807 50 00
E-mail: diacommerce@diacommerce.bg

Luxembourg/Luxemburg

Gen.Orph
Tél/Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Česká republika

Gen.Orph
Tel: : +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Magyarország

Gen.Orph
Tel.: : +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail: contact@gen-orph.com

Danmark

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Malta

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
e-mail : contact@gen-orph.com

Deutschland

Gen.Orph
Tel: +49 30 8560687897
email: pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com

Nederland

Gen.Orph
Tel: : +32 (0)496 85 87 49
e-mail: reg@studiopharma.be

Eesti

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
email: contact@gen-orph.com

Norge

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
e-mail: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Ελλάδα

Gen.Orph
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50

Österreich

Gen.Orph
Tel : : +33 (0)1 47 71 04 50

email: contact@gen-orph.com

España

Pharma International S.A.

Tel: +34 915 635 856

e-mail: farmacovigilancia@pharmaintl.net

e-mail: contact@gen-orph.com

Polska

Gen.Orph

Tel.: : +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail: contact@gen-orph.com

France

Gen.Orph

Tél.: +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail : contact@gen-orph.com

Portugal

Biojam, S.A.

Tel: +351 212 697 912

e-mail: farmacovigilancia@phagecon.pt

Hrvatska

Gen.Orph

Tel: +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail : contact@gen-orph.com

România

Gen.Orph

Tel: : +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail: contact@gen-orph.com

Ireland

Gen.Orph

Tel : +33 (0)1 47 71 04 50

email: contact@gen-orph.com

Slovenija

Gen.Orph

Tel: +33 (0)1 47 71 04 50

email: contact@gen-orph.com

Ísland

Gen.Orph

Sími: +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail : contact@gen-orph.com

Slovenská republika

Gen.Orph

Tel: : +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail: contact@gen-orph.com

Italia

Biovalley Investments Partner S.r.l.

Tel: +39 040 899 2219

e.mail: info@biovalleyinvestmentspartner.it

Suomi/Finland

Gen.Orph

Puh/Tel : +46 (0)8 21 54 45

e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Κύπρος

Gen.Orph

Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50

email: contact@gen-orph.com

Sverige

Gen.Orph

Tel: +46 (0)8 21 54 45

e-mail : pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Latvija

Gen.Orph

Tel: +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail: contact@gen-orph.com

United Kingdom

Gen.Orph

Tel: : +33 (0)1 47 71 04 50

e-mail: contact@gen-orph.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.